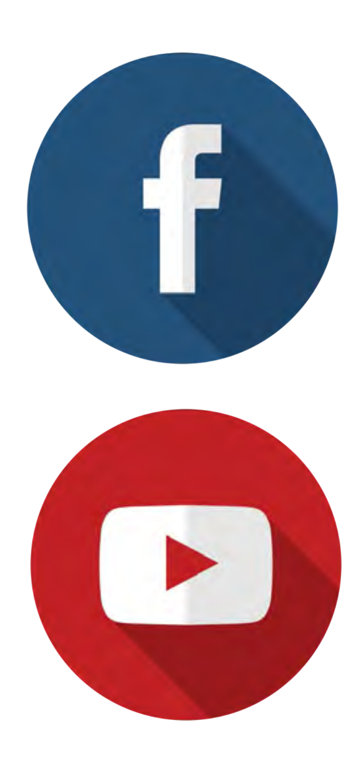
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LA MYASTHENIE

Dr HECHAM
Service de neurologie CHU Mustapha

INTRODUCTION

- La myasthénie ou Myasthenia gravis est une maladie immunologique caractérisée par un bloc de la jonction neuromusculaire, due á des auto anticorps dirigès contre les récepteurs d'acétylcholine.

- Cette maladie se manifeste cliniquement par un déficit moteur fluctuant, s'aggravant á l'effort et cédant au repos ou sous l'effet des drogues anticholinestérasiques.

- L'évolution est capricieuse, entrecoupée de poussées pouvant menacer le pronostic vital par atteinte des muscles respiratoires.

EPIDEMIOLOGIE

- myasthénie est l'affection la plus fréquente de la jonction neuromusculaire mais reste relativement rare.
- Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, dans une proportion de 3 pour 2 surtout entre 20 et 30 ans, alors qu'au-dessus de 60 ans les cas masculins sont les plus fréquents.
- La plupart des cas sont sporadiques.

ETIOPATHOGENIE DE LA MYASTHENIE

Transmission neuromusculaire : Rappel physiologique

- **La terminaison nerveuse ou compartiment présynaptique**

- La terminaison nerveuse est spécialisée dans la synthèse du neurotransmetteur cle de la jonction, l'acétylcholine (ACh), á partir d'acétyl-CoA et de choline grâce á la choline acétyl transférase. Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques .

- L'arrivée du potentiel d'action á la terminaison nerveuse entraine l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant et donc une

augmentation du calcium intracellulaire ce qui permet la fusion entre la membrane vésiculaire et la zone active de la membrane nerveuse. Cela conduit á l'exocytose rapide de l'ACh dans la fente synaptique

- **La fente synaptique**:

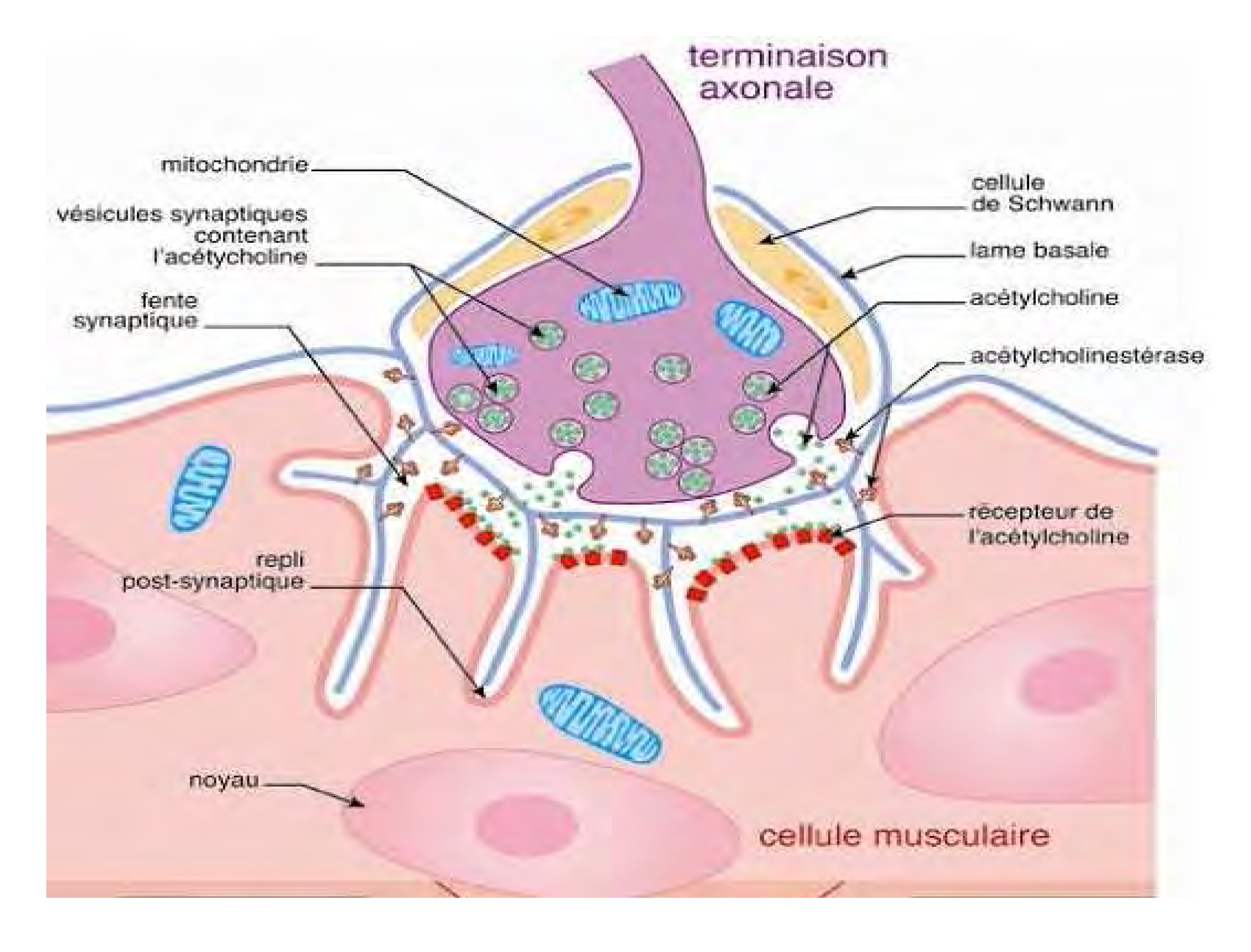
sépare les membranes de la terminaison axonale et de la cellule musculaire

La molécule clé est l'acétylcholinestérase, enzyme qui permet l'hydrolyse de l'ACh en choline et en acétate dans la fente synaptique . La choline libérée sera réabsorbée par la terminaison nerveuse

- **La membrane post-synaptique** :

Les récepteurs nicotiniques d'ACh (RACh) sont fortement concentrés au niveau des crêtes des plis sous-neuraux

L'interaction entre un quanta d'ACh et les RACh provoque une dépolarisation qui lorsqu'il franchit le seuil d'excitabilité électrique de la membrane musculaire, va générer la propagation d'un potentiel d'action le long de la fibre musculaire et déclencher la contraction de la fibre.



Représentation schématique de la jonction neuromusculaire

Pathogénie de la myasthénie auto-immune

- Le phénomène myasthénique d'origine auto-immune est causé par un bloc de la transmission neuromusculaire de type post-synaptique. L'origine de la réaction auto-immune reste inconnue

- Il pourrait s'agir d'un récepteur légèrement modifié (par infection virale par exemple) ou d'un antigène étranger, viral ou bactérien, ayant une réactivité croisée avec le récepteur d'acétylcholine.

- La responsabilité du thymus est importante. Les récepteurs d'acétylcholine des cellules myoïdes du thymus entraîneraient la stimulation d'anticorps contre les récepteurs d'acétylcholine de la jonction neuromusculaire

Sémiologie clinique

- Le diagnostic quelquefois évident, est souvent difficile, restant longtemps méconnu.

1. Phénomène myasthénique

- Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort (fatigabilité musculaire).

- La fatigabilité s'accroît au cours de la journée. Cette fatigue se corrige au repos.

- Un caractère essentiel de ce phénomène est sa correction sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. Le froid l'aèuj,méliore.

2. Atteinte de la musculature oculopalpébrale

- La plus fréquente et la plus évocatrice.
- Le ptosis est unilatéral au début et peut se bilatéraliser par la suite
- il a tendance à augmenter en fin de journée.
- Il s'accompagne ou non d'une diplopie, le plus souvent intermittente.
- Ptosis et diplopie sont augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet.
- La musculature pupillaire est indemne.

3.Atteinte des muscles d'innervation bulbaire

- retentit sur la phonation, la mastication et la déglutition
- La voix s'éteint progressivement, devient nasonnée puis inintelligible
- Les troubles de la mastication apparaissent au cours des repas, le sujet se trouvant parfois dans l'obligation de soutenir sa mâchoire inférieure avec sa main
- Les troubles de la déglutition donnent parfois lieu au rejet des liquides par le nez
- Une parésie faciale donnant un faciès atone est souvent associée aux troubles bulbaires

4. Atteinte des muscles des membres

- prédomine sur les muscles proximaux, plutôt de la ceinture scapulaire
- Des myalgies orientent parfois à tort vers une maladie rhumatismale ou myositique

5. Atteinte des muscles respiratoires

- peut conduire à une décompensation ventilatoire rapide, quelquefois inaugurale, qui fait toute la gravité de la maladie.

6.Examen clinique

- Il fait apparaître le phénomène myasthénique en utilisant des tests de répétition des mouvements comme celui de l'abduction répétée des bras, de l'accroupissement, de l'occlusion des paupières ou de la fixation latérale prolongée du regard.

- L'examen peut être normal si les symptômes sont intermittents et s'il est réalisé en période intercritique. Ceci contribue à la difficulté du diagnostic de cette maladie.

Évolution

- chronique et capricieuse, faite le plus souvent d'une succession irrégulière de poussées et de rémissions .

- Le risque vital possible du fait des *crises myasthéniques se manifestant par des troubles respiratoires, avec dyspnée et encombrement. L'évolution fatale se produit dans plus de deux tiers des cas malgré la réanimation.*

- Ces crises myasthéniques ne doivent pas être confondues avec les rares crises cholinergiques secondaires à un excès de drogues anticholinestérasiques nécessitant un sevrage. Ces dernières sont souvent précédées de signes de surdosage :
  - fasciculations abondantes,
  - déficit musculaire accru,
  - nausées, vomissements, diarrhée, coliques,
  - hypersalivation, sudation, larmoiement
  - pâleur, myosis, bradycardie

Associations

- Thymus et myasthénie

Une hyperplasie thymique, (thymus macroscopiquement normal mais caractérisé par la prolifération de follicules germinatifs à centre clair), existe dans 65 % des cas et un thymome (tumeur thymique) dans 15 % des cas. Cette constatation conduisit à proposer les premières thymectomies dont l'effet bénéfique est manifeste en cas d'hyperplasie thymique simple du sujet jeune (moins de 40 ans). Les thymomes peuvent être bénins ou malins et doivent être opérés.

- M yasthénies et maladies auto-immunes

Des associations sont fréquentes dans environ 4 % des cas avec une polyarthrite rhumatoïde, une anémie de Biermer, un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, un syndrome de Gougerot-Sjögren, une polymyosite …...

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- ***Tests pharmacologiques***

Leur but est de confirmer le diagnostic clinique :

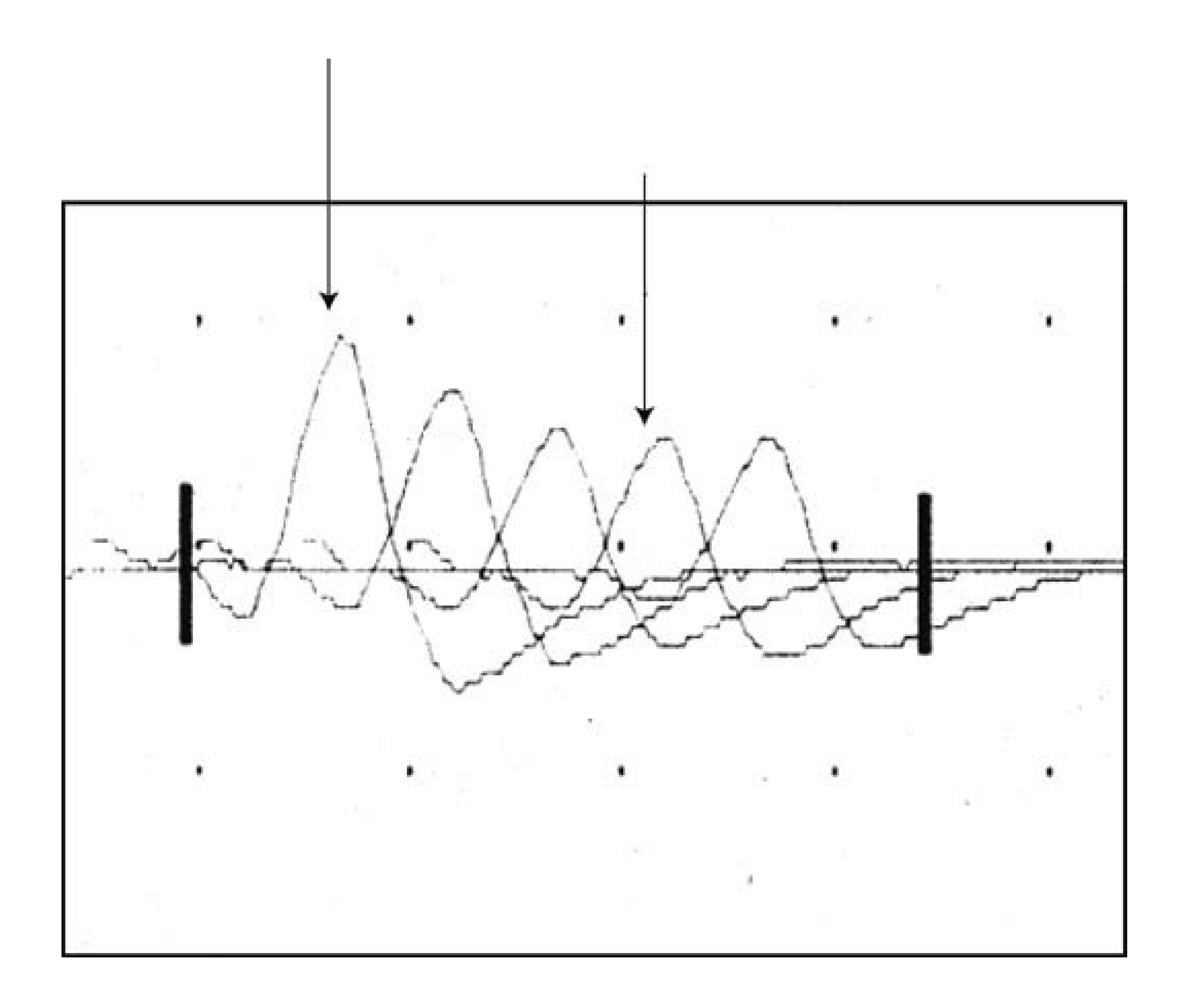
- Test a l'Edrophonium (Reversol®) qui consiste á injecter 2 mg de ce produit en intraveineux, suivi d'une nouvelle injection á la dose de 8 mg en l'absence d'amélioration·
- Test a la néostigmine (Prostigmine®) qui consiste en une injection en intraveineuse ou intramusculaire de 1mg de methylsulfate de prostigmine.

- Ces substances entrainent une régression transitoire plus au moins complète des signes cliniques.

- ***Tests électrophysiologiques :***

L'examen électrique usuel est la recherche du décrément du potentiel moteur sous l'effet de stimulations répétitives supramaximales á basse fréquence (2 a 5 Hz).

Le décrément maximal survient entre le deuxième et le cinquième potentiel et doit être supérieur ou égal a 10 %.



- ***Tests immunologiques et biologiques***

Recherche d'anticorps anti-RACh: Ils sont présents chez 85 à 90 % des malades avec myasthénie généralisée et chez 50 % de ceux avec myasthénie oculaire.

D'autres examens biologiques sont nécessaires pour rechercher une maladie auto-immune associée : TSH,T3, T4 anticorps antithyroidiens, anticorps anti-DNA et facteur rhumatoïde

- **Scanner thoracique**

Il explore la loge thymique à la recherche d'un thymome, bénin ou malin, ou d'un thymus hyperplasique résiduel

Formes cliniques

La myasthénie néonatale

- touche environ 10 a 25 % des enfants nés de mères myastheniques même en apparente rémission. Elle est due au transfert transplacentaire des

anticorps anti- RAch maternels vers le nouveau nè.

- Le tableau clinique classique comporte des difficultés alimentaires (succion faible, trouble de déglutition), une hypotonie axiale et segmentaire un épuisement rapide du cri.

- L'évolution naturelle se fait vers la régression des signes dans un délai très variable de 15 jours á 5 semaines et la guérison va de paire avec la

régression des taux des anticorps anti- Rach

- Le traitement de myasthénie néonatale transitoire n'est pas bien codifie, une prise en charge symptomatique peut suffire dans les formes modérées parfois un traitement anticholinesterasique est utile.

Myasthénie infantile et juvénile

10 a 15 % débutent leur maladie avant l'âge de 15 ans le plus souvent á partir de 10 ans.

Les signes cliniques sont identiques a ceux constates chez l'adulte

Myasthénie à début tardive

- Elle survient âpres l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 55 et 75 % ou l'homme est préférentiellement atteint.
- les patients ont tendance á débuter leur maladie par une atteinte bulbaire et une atteinte de la musculature axiale et qui peuvent évoluer rapidement vers une forme généralisée.
- La présence d'anticorps anti-RAch et anti-muscle strie (anticorps anti-tinine et anticorps antiryanodine) est statistiquement plus fréquente

Myasthénie oculaire

- représentent 15 à 20 % des cas.
- L'atteinte reste limitée aux muscles oculomoteurs tout au long de l'évolution

- Il faut les distinguer d'une forme oculaire au début qui se généralise ensuite.
- Ces formes posent essentiellement un problème fonctionnel. Les tests électrophysiologiques sont moins sensibles pour le diagnostic.

- Les anticorps anti-RAch ne sont positifs que dans 50% des cas.

TRAITEMENT

- Traitements symptomatiques

substances anticholinestérasiques (prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase) :

pyridostigmine (Mestinon®)

ambemonium (Mytelase®)

à augmenter progressivement jusqu'à la dose optimale

durée d'action brève, de 4 à 5 heures, nécessitant des prises répétées dans la journée.

Le risque d'une crise cholinergique doit faire surveiller le surdosage : effets muscariniques (hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale) et nicotiniques (fasciculations, crampes musculaires)

- **Traitements de fond**
- **Un *traitement immunosuppresseur*** *est institué si nécessaire : corticothérapie et/ou immunosuppresseurs cytolytiques (azathioprine surtout, chlorambucil ou cyclophosphamide parfois)*
- **La *thymectomie*** *a un effet bénéfique sur l'évolutivité de la maladie, en particulier chez le sujet jeune de moins de 40 ans porteur d'une hyperplasie thymique. Elle est également indiquée en cas de thymome*
- **Les *échanges plasmatiques*** *ou* ***immunoglobulines polyvalentes*** *par voie veineuse sont utilisés surtout en période aiguë ou pour passer un cap difficile.*

- **Précautions**
- les *médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire sont contre-indiqués*
- – présynaptique : benzodiazépines
- – post-synaptique : tétracyclines, phénothiazines, morphine
- – effet à la fois pré et post-synaptique : hydantoïnes, polymyxine et ses dérivés, aminosides (surtout néomycine), lincomycine, lidocaïne, procaïnamide, quinidine, bêta-bloquants, sels de lithium, chloroquine, lactate de sodium, antagonistes calciques, carnitine.

II. SYNDROME MYASTHÉNIFORME DE LAMBERT-EATON

- dû à une insuffisance de libération présynaptique de l'acétylcholine.
- Il survient habituellement chez un sujet de sexe masculin, âgé de plus de 40 ans
- Une association à des cancers intrathoraciques se trouve dans 60 % des cas et, dans 50 % des cas, il s'agit de cancers bronchiques à petites cellules
- Dans environ 15 % des cas, le syndrome myasthéniforme s'associe à une maladie générale auto-immune (Biermer, Sjögren…).
- La manifestation initiale la plus fréquente est un déficit moteur des membres inférieurs accompagné d'une fatigabilité excessive, déficit sans amyotrophie que confirme l'examen. Des signes d'atteinte céphalique évoquant une myasthénie sont parfois présents (ptosis, diplopie, troubles de la phonation et de la déglutition…)

- L'étude électrophysiologique montre de manière caractéristique un potentiel d'action musculaire au repos d'amplitude très diminuée par rapport à la normale. À la stimulation nerveuse répétitive à fréquence rapide (10 à 50 Hz), un incrément anormal de l'amplitude du potentiel (toujours supérieur à 100 %) est noté.

- Ce syndrome est causé par les anticorps dirigés contre les canaux calcium présynaptiques voltage-dépendants

- Dans les formes paranéoplasiques, l'évolution dépend du traitement du cancer. Dans les autres formes, un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être proposé comme dans la myasthénie

III.AUTRES ANOMALIES DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE

A) Botulisme

- Dû à *clostridium botulinum, il survient après ingestion de conserve avariée*

12 à 35 heures après l'ingestion, apparaissent des nausées et des vomissements, des troubles de la vision, une diplopie, une sécheresse des muqueuses buccale et trachéale, un déficit moteur généralisé à prédominance proximale

- L'évolution peut être grave par la survenue de complications respiratoires

- Les examens électrophysiologiques montrent des anomalies similaires à celles du syndrome de Lambert-Eaton, témoignant d'un trouble présynaptique de la libération d'acétylcholine

- Le traitement comporte au stade de début le lavage gastrique et l'évacuation intestinale avec administration d'antitoxine. Le traitement symptomatique par 3-4 diaminopyridine est efficace

B) Autres anomalies acquises de la transmission neuromusulaire

- – *les venins de serpents (cobras, mambas, serpents de mer) : ils comportent des neurotoxines responsables de syndromes myasthéniformes aigus et graves. Le bloc neuromusculaire est post-synaptique dû à la fixation des neurotoxines sur les récepteurs d'acétylcholine.*

- – *l'intoxication par le magnésium (chez l'insuffisant rénal notamment) ;*

- – le traitement par D-pénicillamine

C)Syndromes myasthéniques congénitaux

- Ce sont des anomalies génétiques exceptionnelles
- hérédité le plus souvent autosomique récessive
- certaines sont améliorées par les médicaments actifs sur la jonction neuromusculaire
- ne sont pas d'ordre immunologique et ne comportent donc pas d'anticorps antirécepteur de l'acétylcholine.
- Il s'agit le plus souvent d'une anomalie héréditaire des protéines constitutives du récepteur de l'acétylcholine, plus rarement de l'acétylcholinestérase ou de la libération de l'acétylcholine.

Points clés

La myasthénie auto-immune est de loin la plus fréquente :

Clinique : déficits moteurs liés à l'effort et fluctuants (ptosis, diplopie, voix nasonnée, troubles de la déglutition, muscles de la nuque, ceinture scapulaire) ;

diagnostic confirmé par :

- le test thérapeutique aux anticholinestérasiques (Reversol®, Prostigmine®)
- la présence d'un bloc neuromusculaire à l'électromyogramme ;
- la présence d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine ;
- intérêt de la recherche : d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome (scanner thoracique) ;d'une autre maladie auto-immune associée ;

Traitements :

- anticholinestérasiques (Mestinon® ou Mytélase®) ;
- thymectomie (sujet jeune et thymome) ;
- immunodépresseurs (corticoïdes ou immunosuppresseurs cytolytiques) ;
- échanges plasmatiques ou immunoglobulines polyvalentes (pour passer un cap difficile: crise myasthénique) ;
- remettre une liste des médicaments formellement contre-indiqués au malade (+++) ;
- gravité de l'atteinte de la musculature respiratoire (détresse aiguë: crise myasthénique)+++.

Les autres syndromes myasthéniques sont beaucoup plus rares :

- syndrome de Lambert-Eaton (souvent paranéoplasique) .
- myasthénies congénitales .
- botulisme, venins de serpents.